

Biologie Moléculaire

L'exemple des adénocarcinomes et mutations de l'EGFR



Introduction- Généralités

Epidémiologie

- 12 % de l'ensemble des Kc diagnostiqués
- 1ère cause de mort par cancer chez l'homme (**3e chez la femme**)
- Diagnostic souvent tardif
- Efficacité thérapeutique assez médiocre

Survie globale d'environ 10% à 5 ans

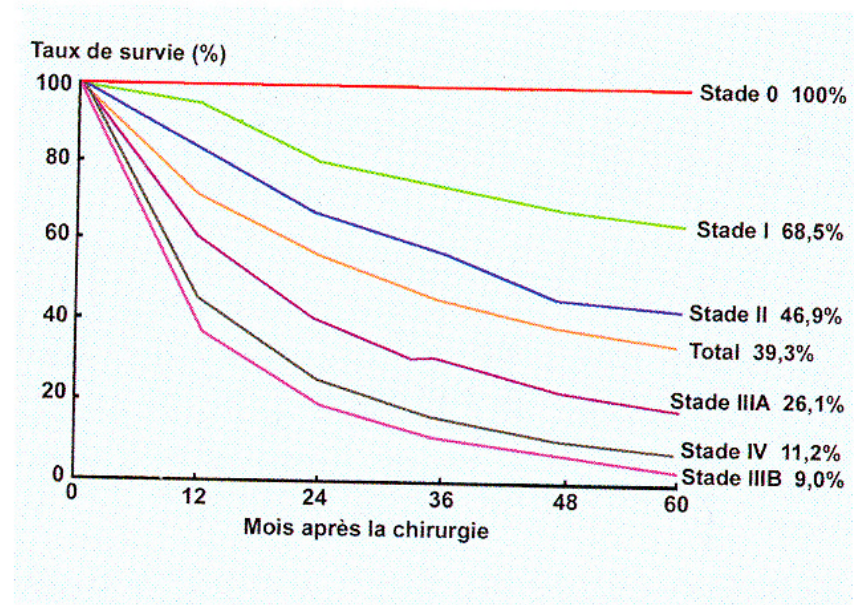


Fig. 1 - Pronostic du cancer bronchique après chirurgie (d'après Kennedy et coll., 2000).

Epidémiologie

- TABAC +++
 - Quantité de cigarettes fumées (Plus ou moins 100 cigarettes)
 - Durée du tabagisme
 - » PAQUET ANNEES +++
 - Age de début
 - Augmentation du tabagisme féminin (↑ de l'incidence du KBP)
- Tabagie passive / Exposition aux agents carcinogènes (amiante, silice ...)
- Pas de cancer familial
- Mutations oncogéniques +++

Clinique - Pronostic

- Circonstances de découverte
 - AEG - Signes fonctionnels respiratoires
 - Signes évoquant une extension locorégionale importante
 - Métastase (osseuse +++)
- Formes cliniques
 - **Kc proximaux**
 - Accessibles à l'endoscopie bronchique → Biopsie → Diagnostic
 - **Kc distaux**
 - Scanner + biopsie transpariétale
- Bilan d'extension
 - Après diagnostic anatomopathologique
 - **Classification cTNM/ stade**

→ Décision thérapeutique (Chirurgie, Chimio et/ou radiothérapie ...)

Le point de vue du pathologiste

Prise en charge macroscopique des pièces opératoires

BUT

- Typage histologique précis :
confirmation ou établissement d'un diagnostic histologique
 - **Évaluation du stade pTNM**
 - **Congélation** du tissu tumoral et sain : inclusion TUMOROTHEQUE +++
(pour éventuelle analyse moléculaire)
-
- Prélèvement à l'état non fixé dans un délai très rapide (Tumeur/Tissu sain)
 - Description de la pièce opératoire et de la tumeur
 - Fixation formolée de la pièce opératoire
 - Echantillonnage de la tumeur à l'état fixé

Compte rendu anatomo-pathologique +++

- Type histologique : **classification OMS 2004**
(Modification 2010 pour les ADK)
- Taille tumorale
- Siège de la lésion
- Rapport avec la plèvre
- Qualité de la recoupe bronchique
- Extension ganglionnaire
- +/- extension à des structures médiastinales et pariétales annexées à la pièce opératoire
- **Classification pTNM**

Exemple des adénocarcinomes

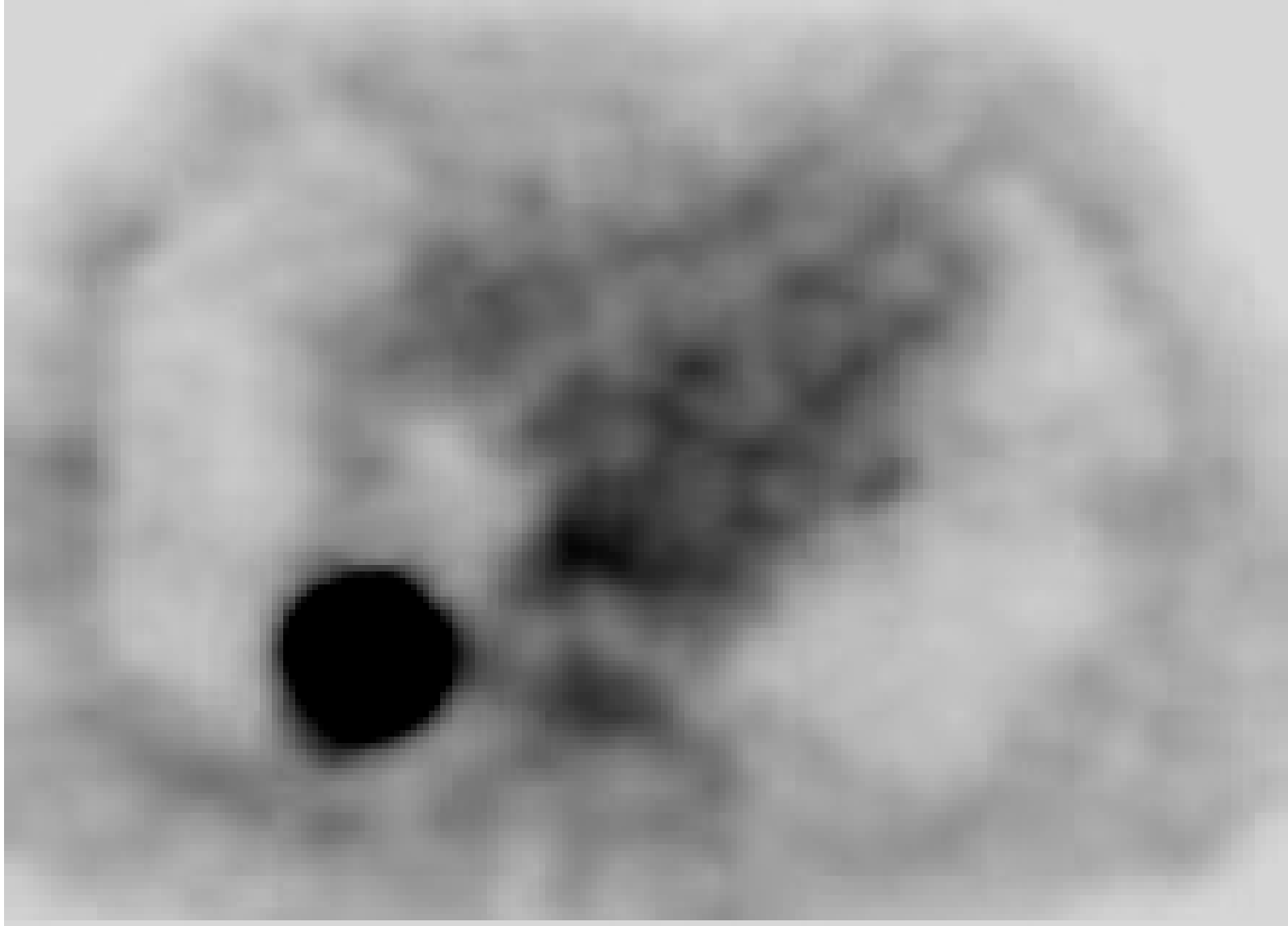
60 % des CNPC

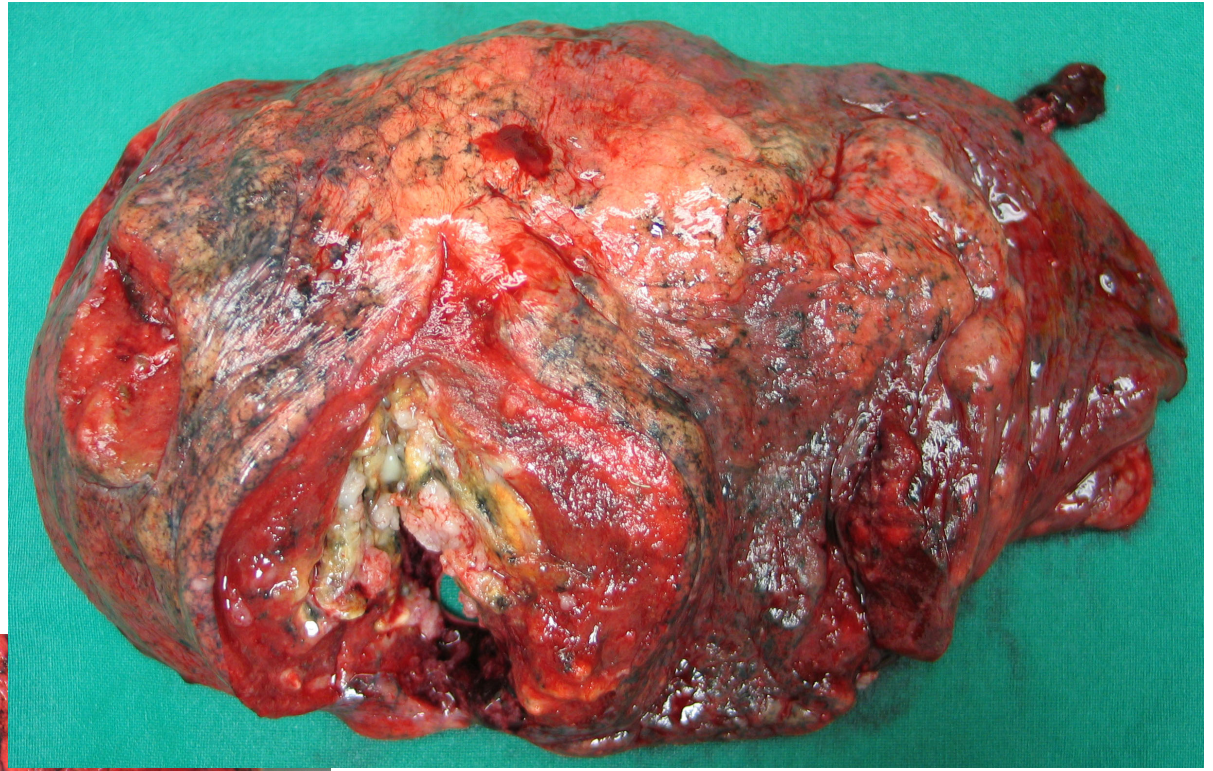
- Incidence en très nette augmentation
- 90% des ADK liés au tabac
- Augmentation de l'incidence chez les femmes (type histologique dominant)
- 10 % non liés au tabac :

Le plus fréquent des cancer du sujet non fumeur

- **Intérêt de la détection précoce des lésions préinvasives +++**
 - Scanner haute résolution
 - Prise en charge précoce







Classification OMS des ADK

- **Lésions préinvasives**
 - Hyperplasie adénomateuse atypique
 - ADK in situ (ancien ADK bronchioloalvéolaire)
- **ADK à invasion minime** (tumeur à prédominance lépidique avec zone d'invasion inférieure à 5 mm)
- **ADK invasif**
 - Prédominance lépidique
 - Prédominance acineuse
 - Prédominance micropapillaire
 - Prédominance solide
- **Variantes**
 - ADK mucineux à prédominance lépidique
 - Cystadénocarcinome mucineux
 - ADK colloïde, fœtal, entérique

Classification récemment actualisée des adénocarcinomes pulmonaires proposée par l'IASLC/ATS/ERS 2010

Séquence HAA –carcinome

Accumulation séquentielle d'altération géniques qui accompagnent ou précèdent les modifications morphologiques

Cellules bronchioloalvéolaires
et alvéolaires



Hyperplasie adénomateuse
atypique



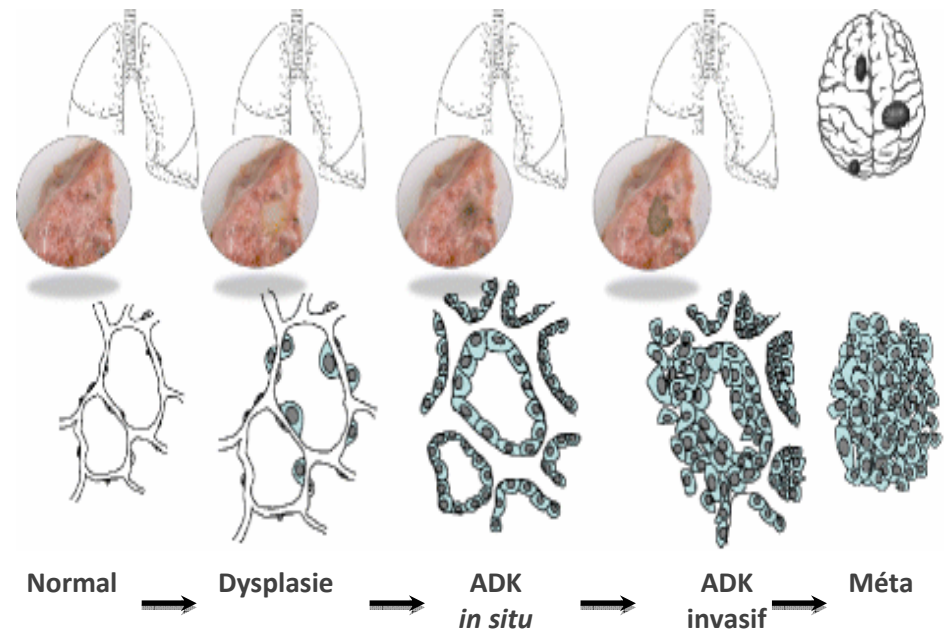
ADK in situ

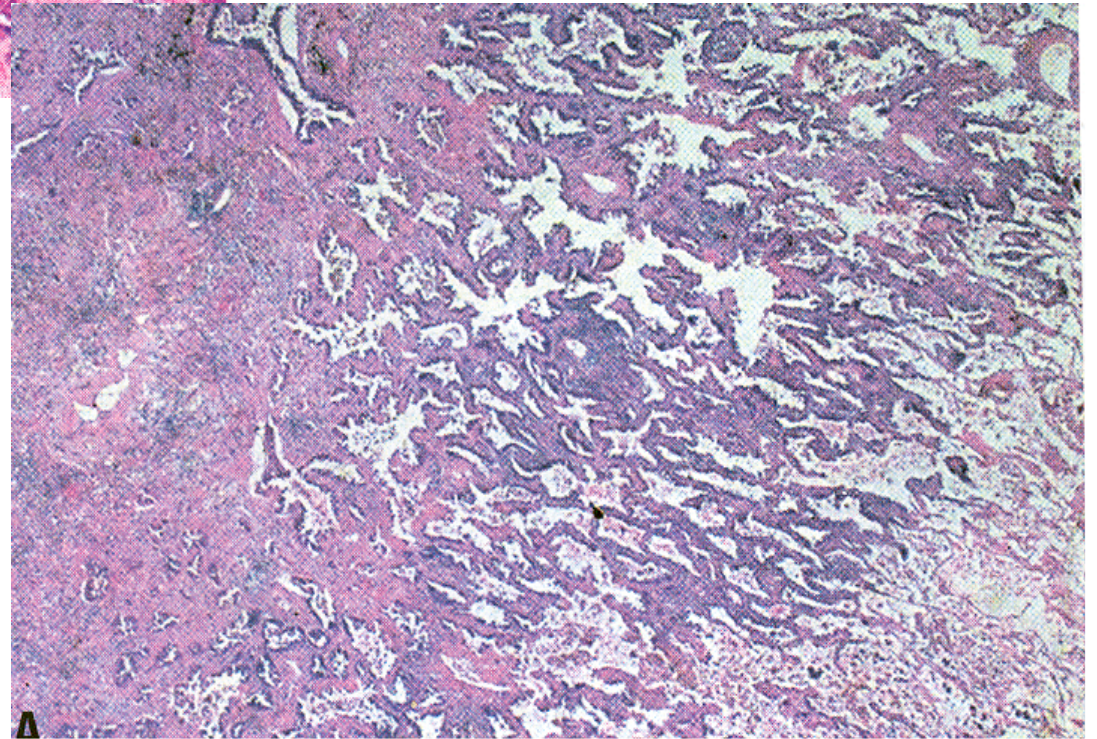
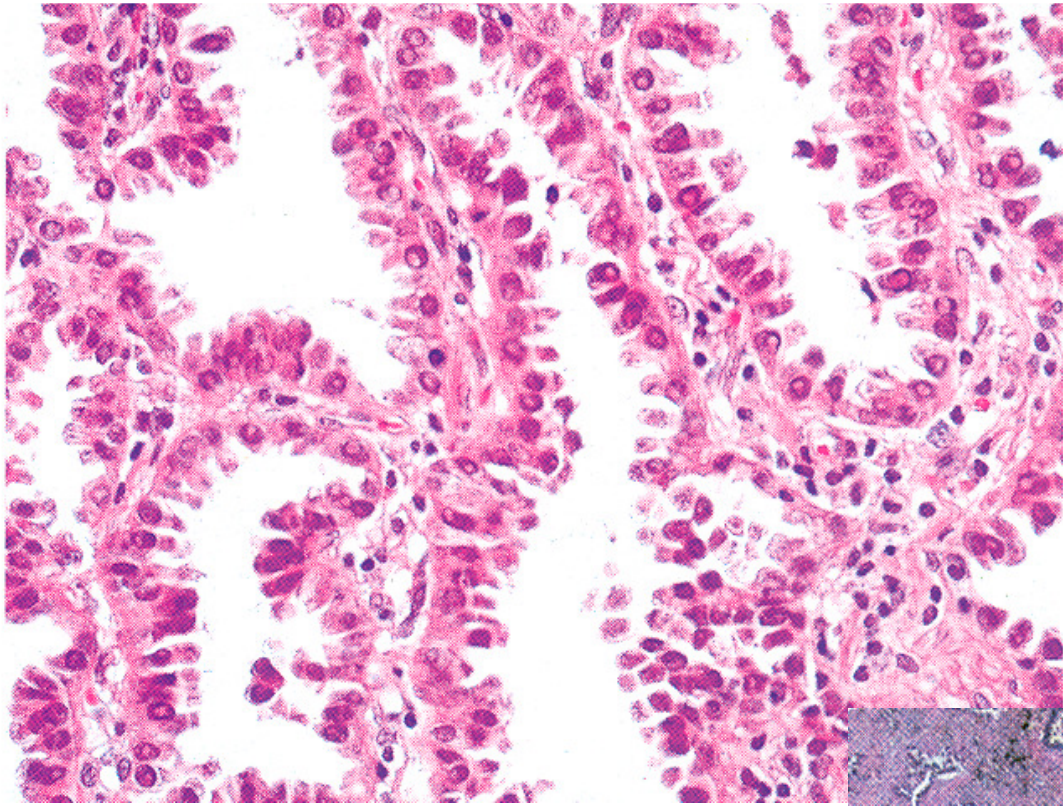


ADK à invasion minime



ADK invasif





Apport de l'immunohistochimie dans les ADK pulmonaires

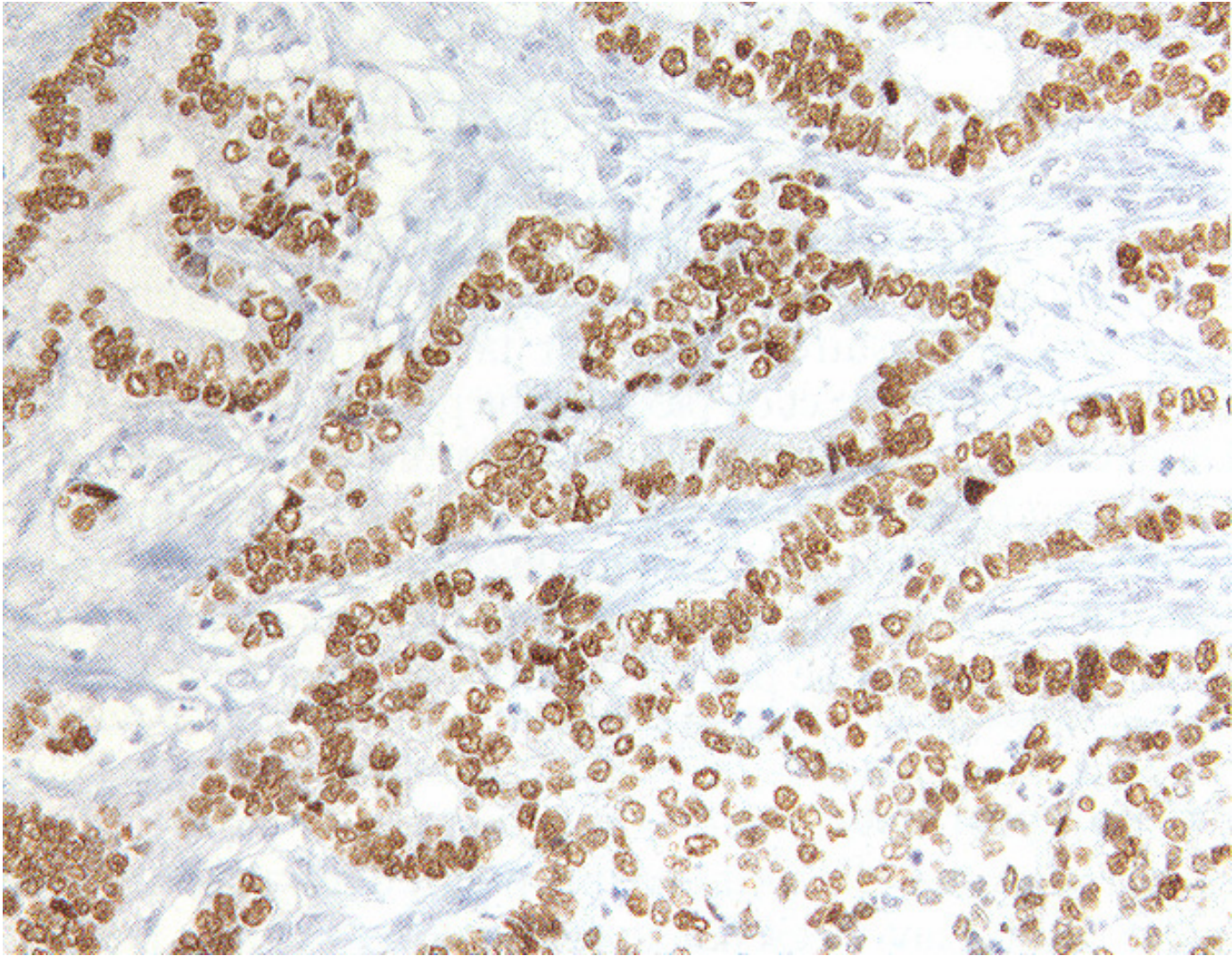
- **TTF1 +++**

- Facteur de transcription impliqué dans le développement pulmonaire et la différenciation du poumon distal
- Exprimé dans les pneumocytes de type II, les cellules de Clara dans le poumon normal
- Très fréquemment exprimé dans les ADK pulmonaires primitifs (70 à 80 % des cas)

- **Diagnostic différentiel : les métastases pulmonaires +++**

- Thyroïde : TTF1+ / Thyroglobuline +
- Colorectale : TTF1 - / K20 + /CDX 2
- Mammaire : RO RP ...

AC antiTTF1



Voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse des ADK pulmonaires

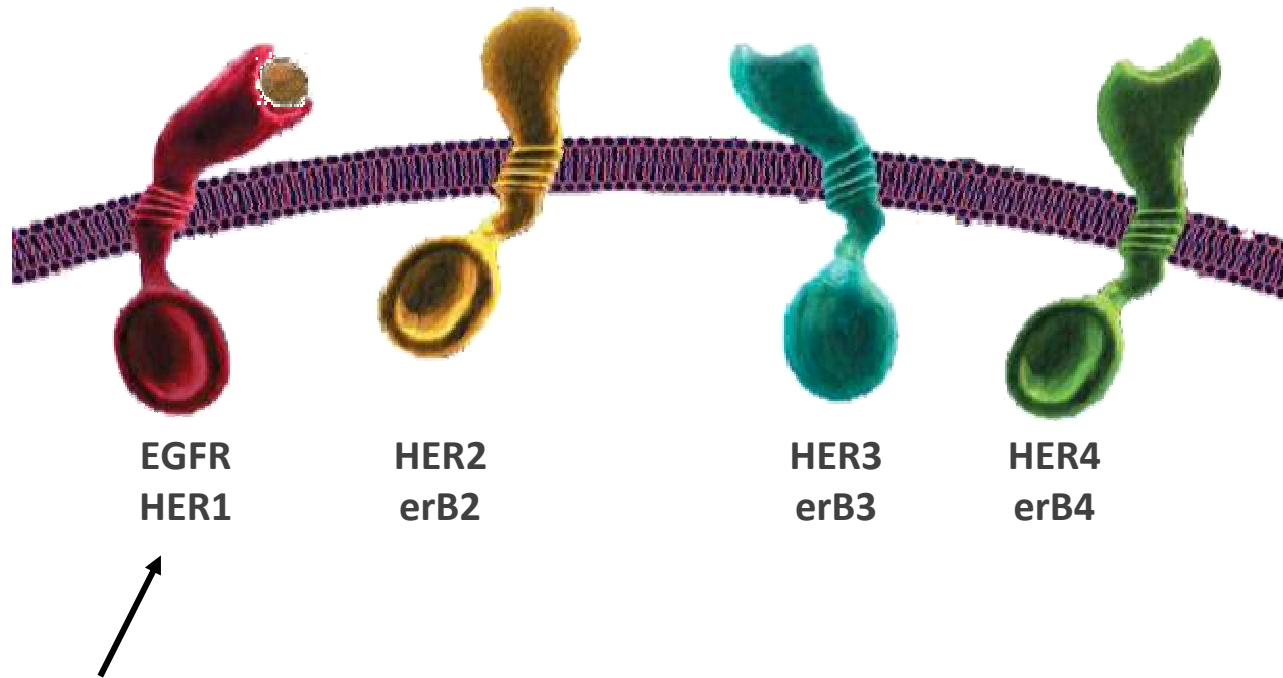
Epidermal growth factor receptor EGFR

Pouvoir oncogénique

Gène *EGFR* fréquemment muté dans ADK pulmonaires

Accessible à des thérapies ciblées

La superfamille des récepteurs EGFR/HER



EGFR/erbB1/HER1
(Human Epidermal Growth Factor Receptor)

Structure biochimique de l'EGFR

DOMAINE

Extracellulaire

Transmembranaire

Juxta membranaire

Tyrosine Kinase

FONCTION

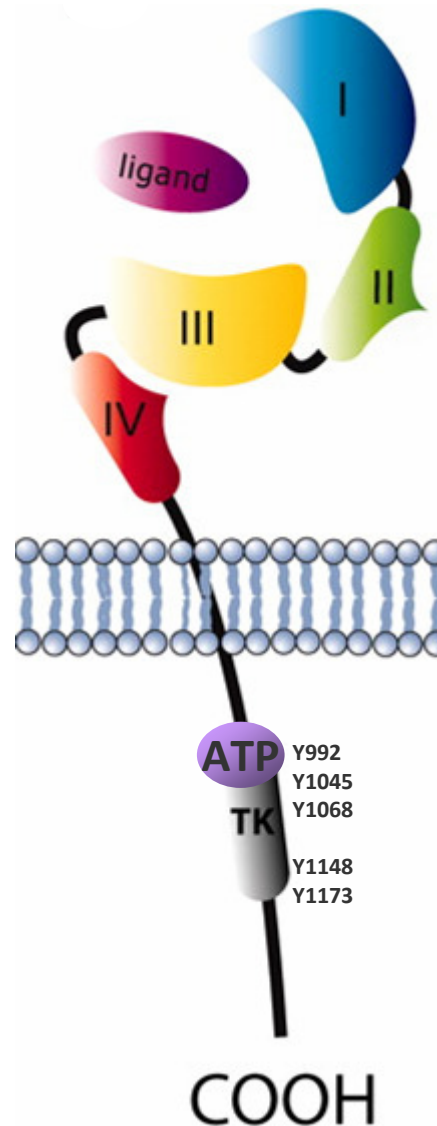
Liaison au ligand
Dimérisation

Ancrage

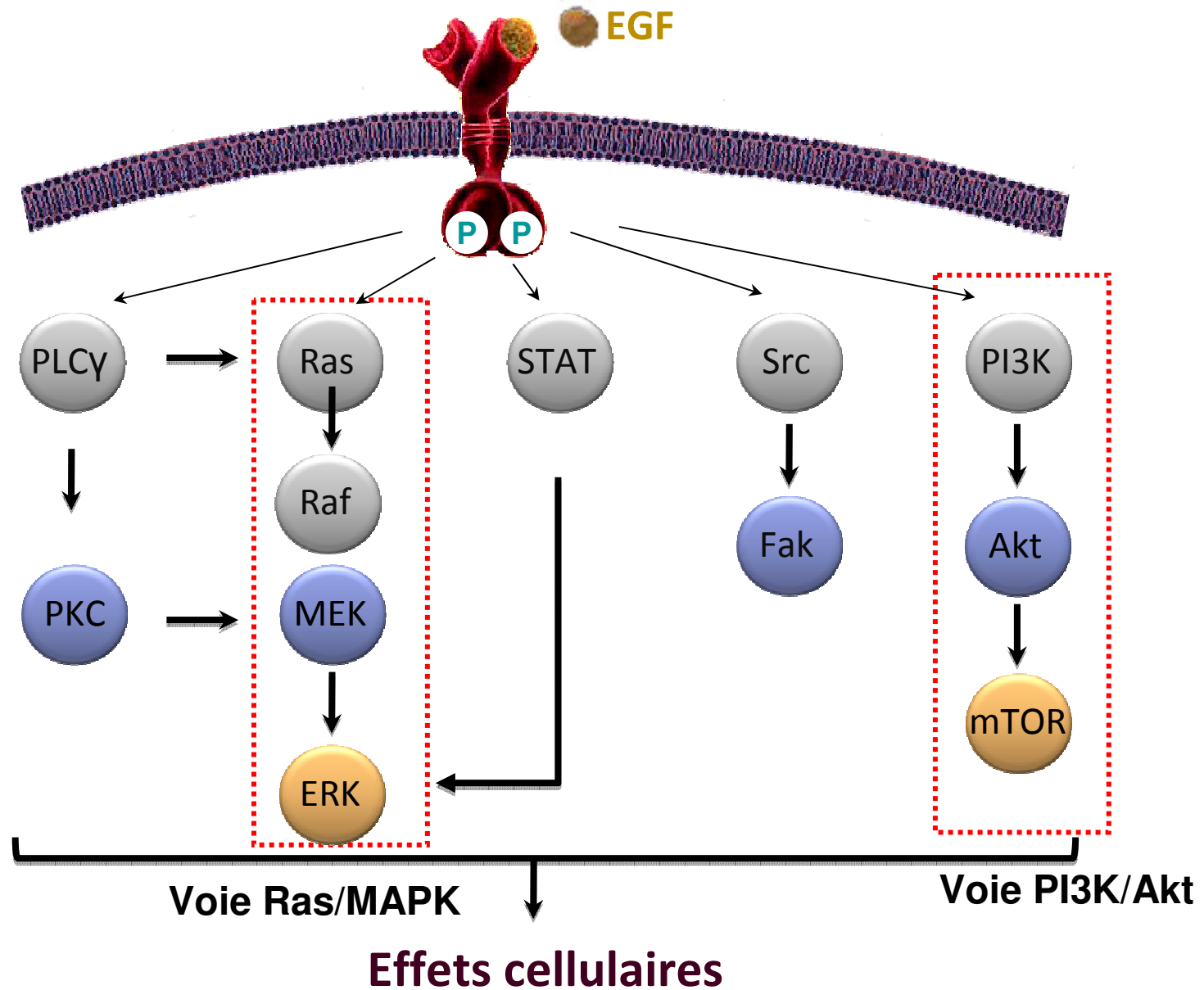
**Fonction tyrosine kinase
avec sites de P en C
terminal**

Liaison ATP (Lys721)
Liaison substrat
Activité catalytique

Régulation signal



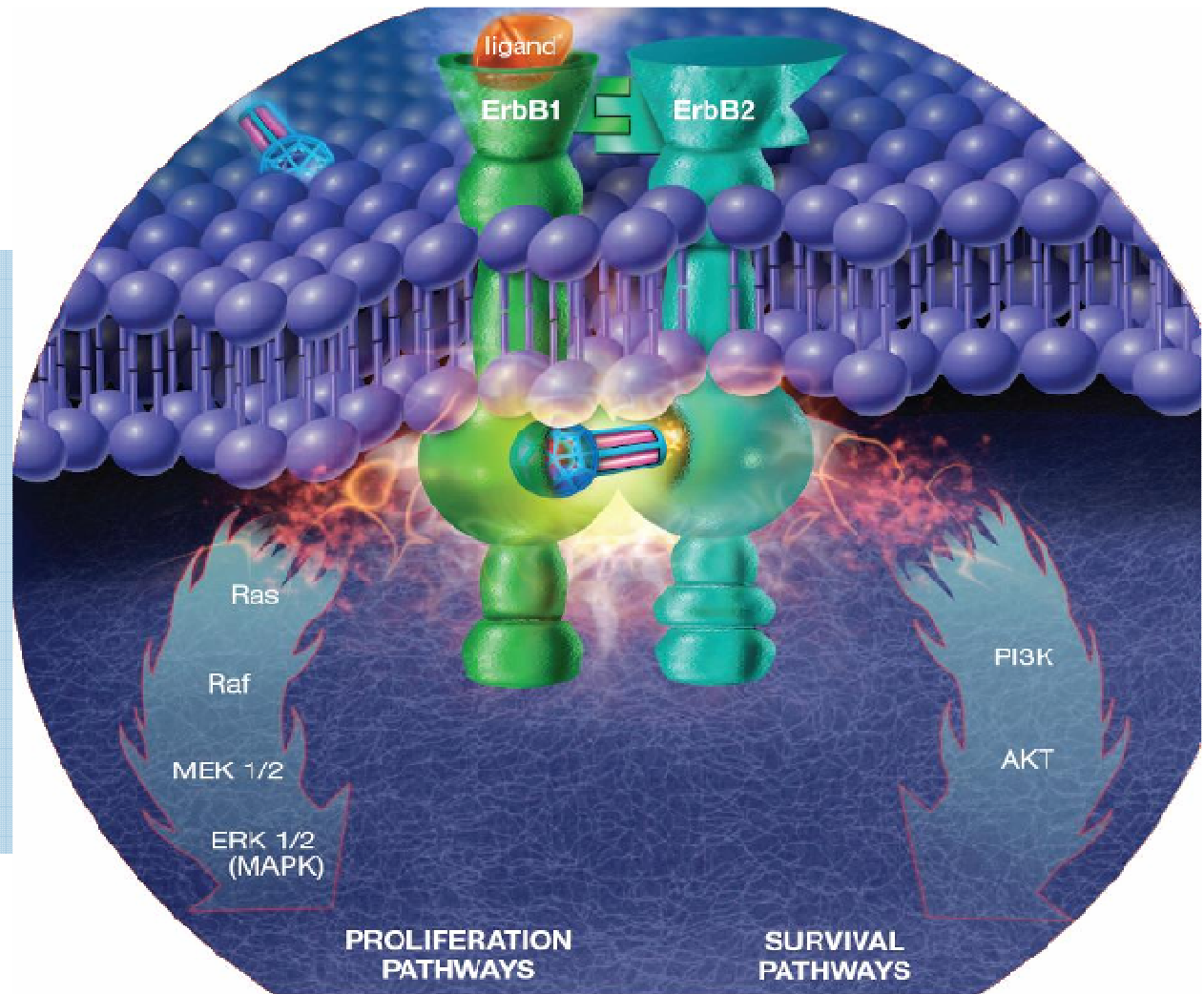
Cascades d'activation de l'EGFR



Effets de l'activation de l'EGFR

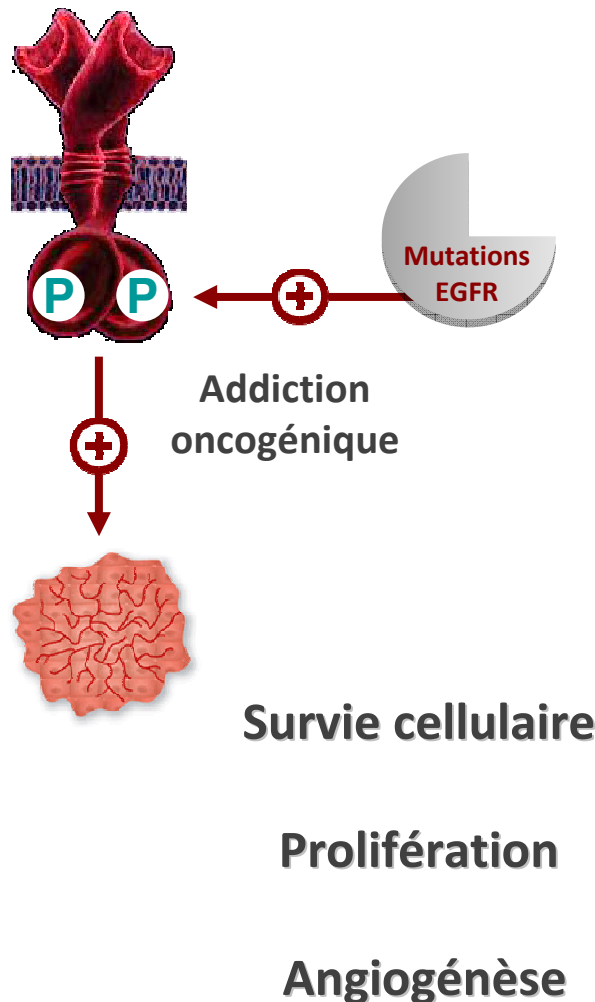
Effets Cellulaires

- Prolifération tumorale
- Angiogenèse
- Inhibition de l'apoptose
- Invasion
- Métastases



Mutations du récepteur de l' EGF

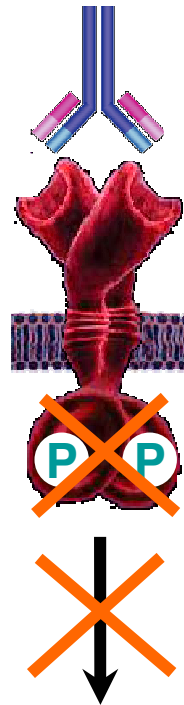
Synthèse d'un récepteur activé de façon constitutionnelle +++



Activation permanente de l'EGFR par modification du domaine Tyrosine Kinase (Autophosphorylation)

Et donc activation permanente des voies de signalisation en aval

Mécanisme d'action des inhibiteurs d' EGFR



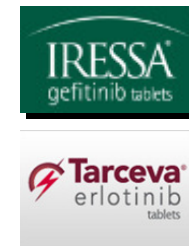
Signal de
transduction

ADK pulmonaires

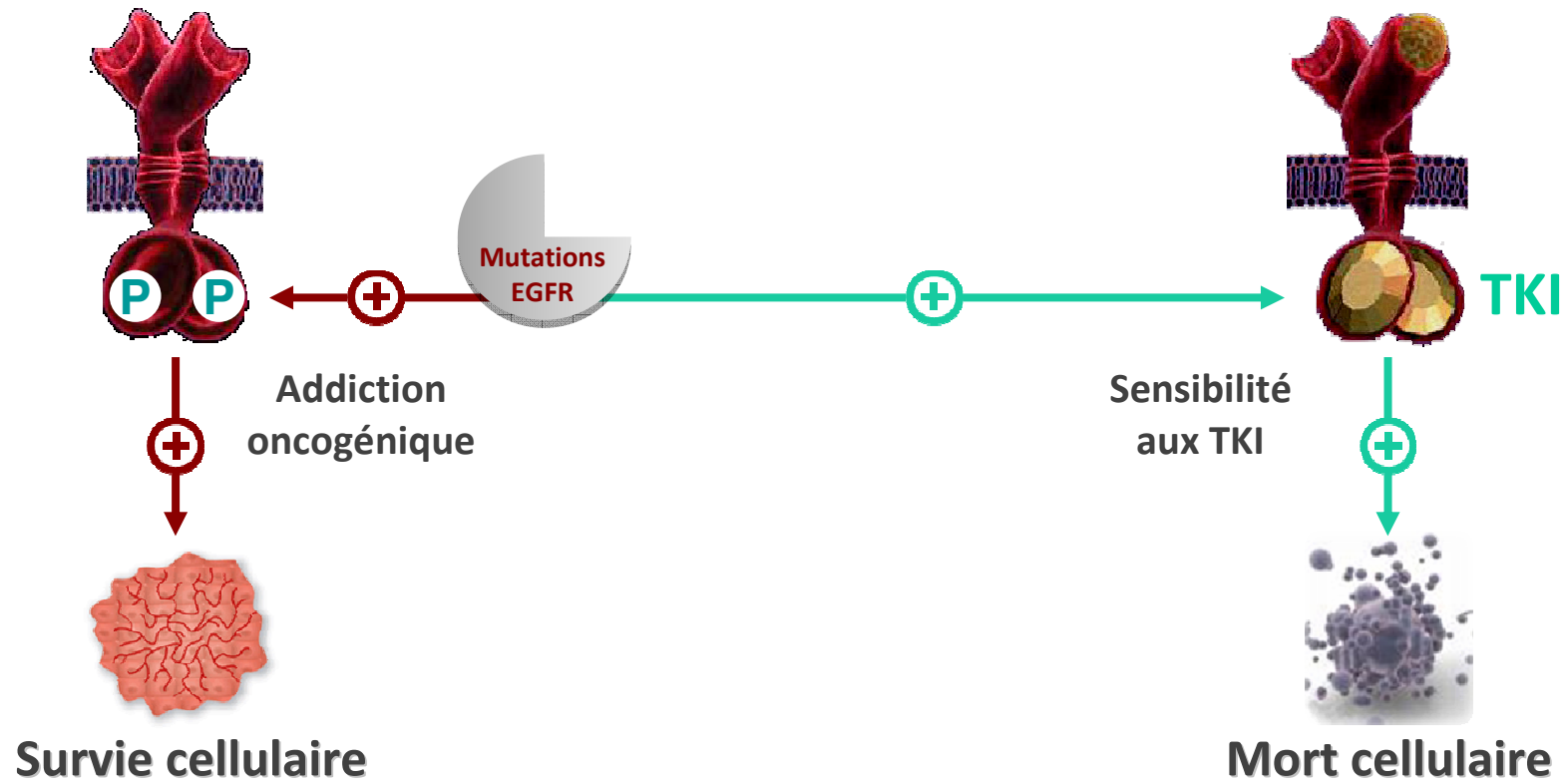
**Inhibiteur de tyrosine
kinase** bloque la
phosphorylation sur le
domaine intracellulaire de
l'EGFR

Inhibition du signal de
transduction cellulaire

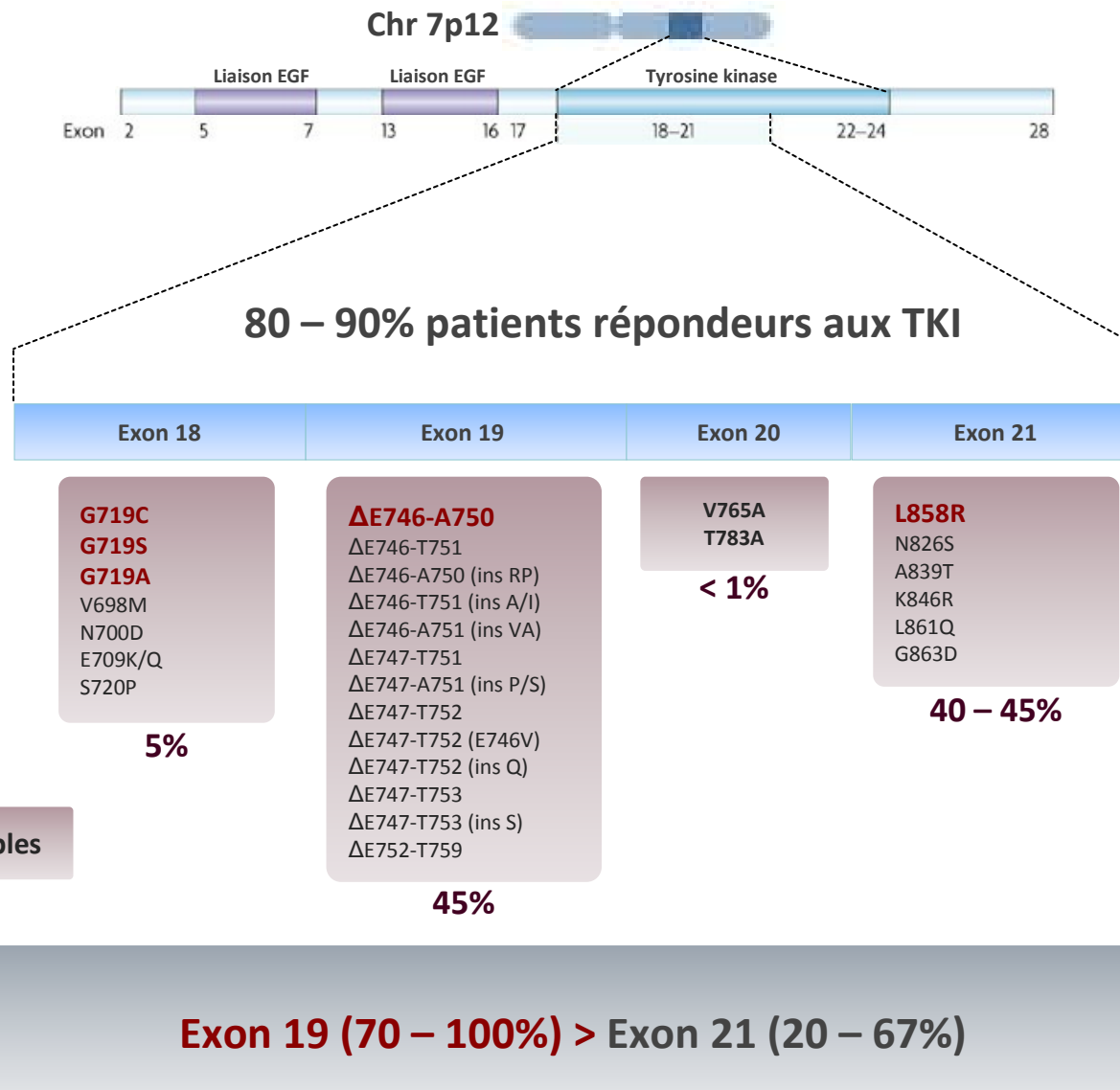
Gefitinib
Erlotinib



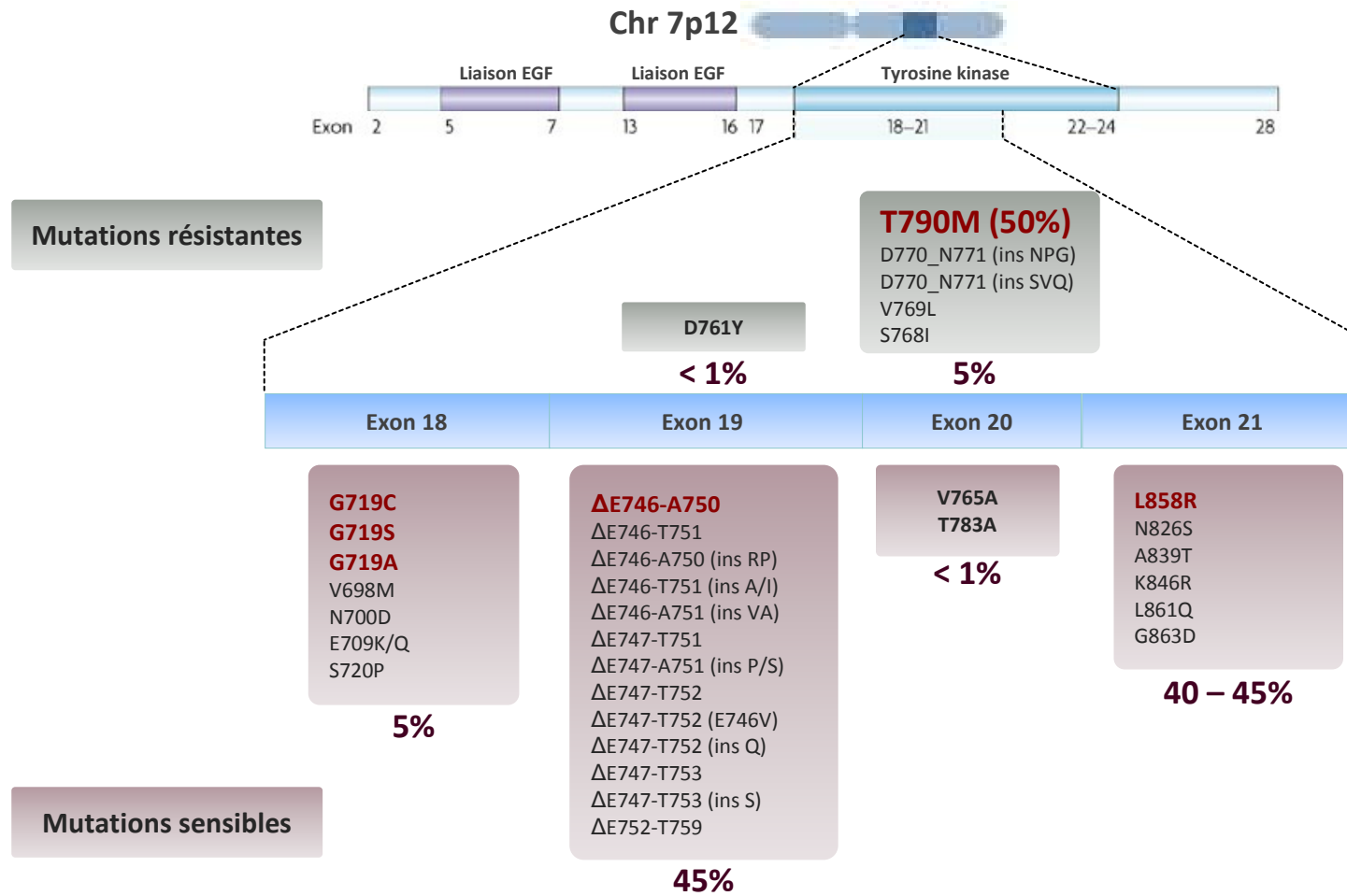
Mécanisme d'action des inhibiteurs d' EGFR



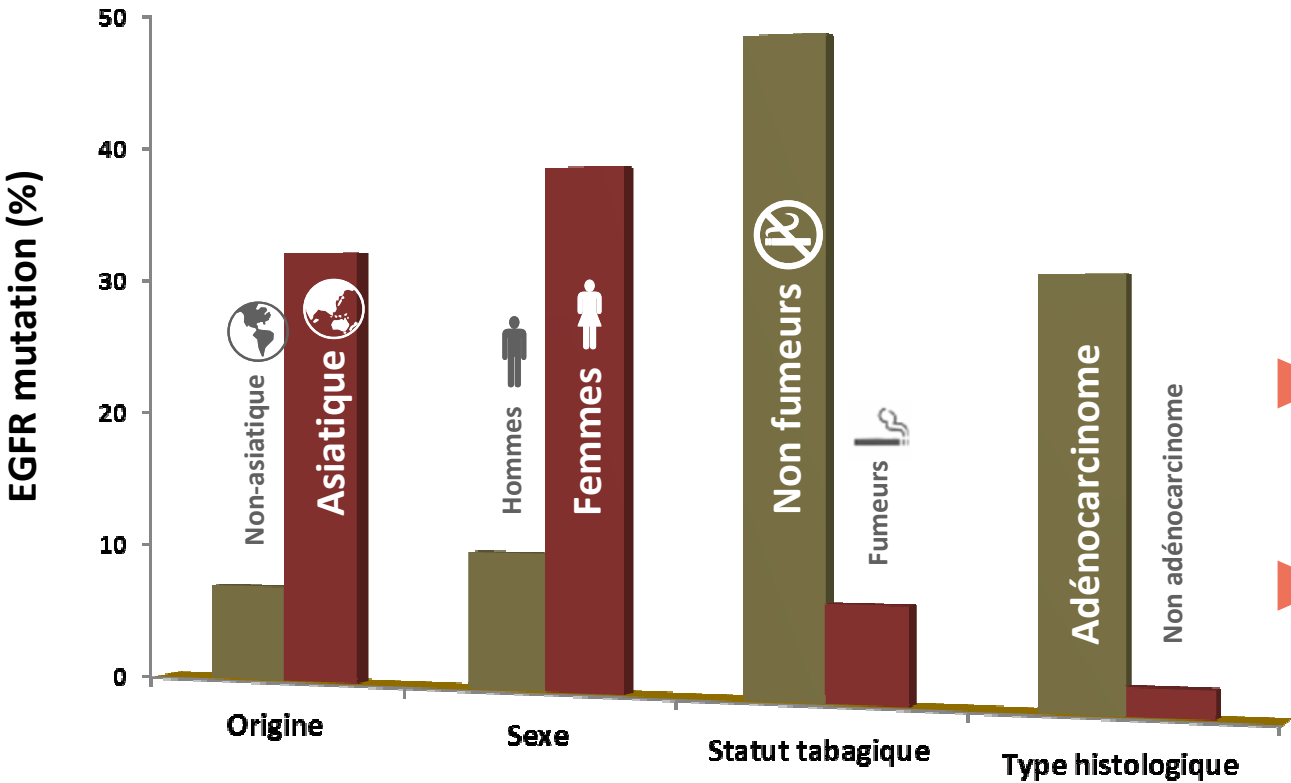
Mutations activatrices du gène *EGFR*



Attention : Mutations de résistances aux TKI



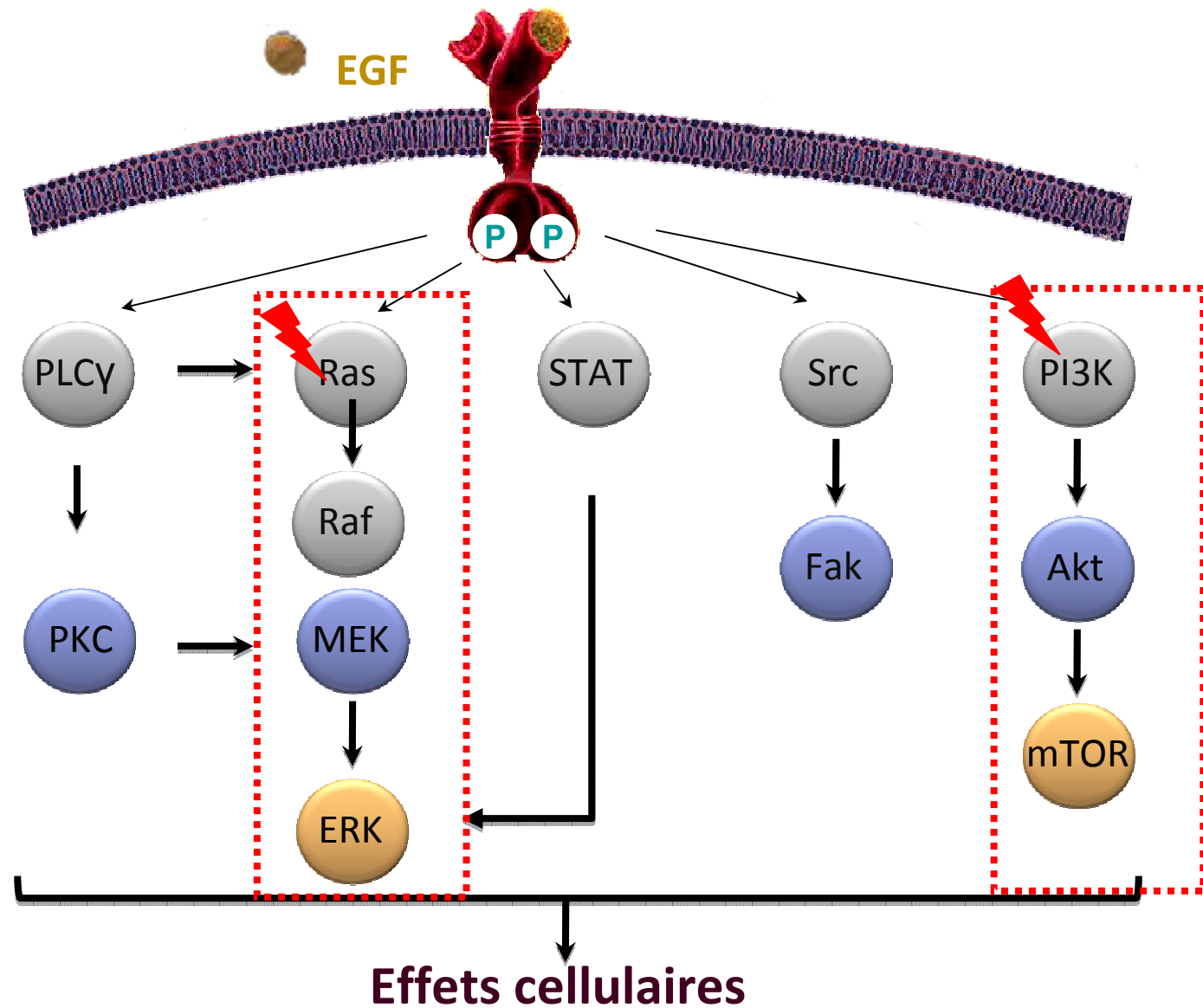
Incidence des mutations EGFR



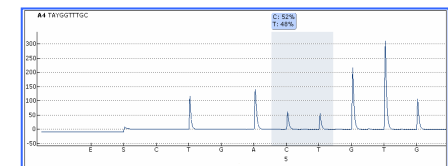
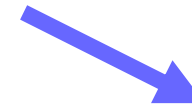
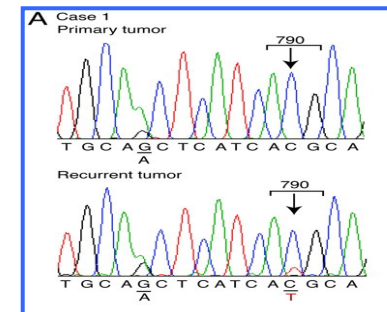
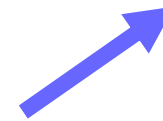
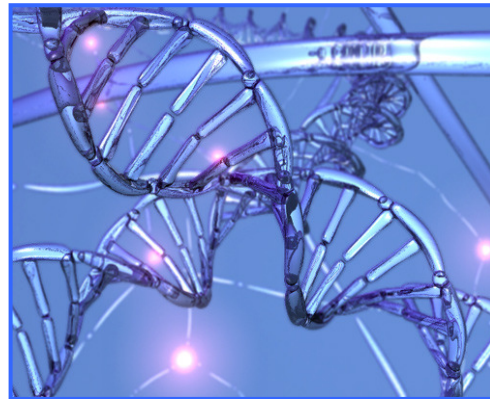
50%
Mutation
EGFR

80%
Réponse TKI

Attention : Mutations du gène *Kras* ou de sa voie de signalisation



Le pathologiste et l'analyse moléculaire des ADK pulmonaires



Quelles mutations rechercher ?

- **Mutations du gène *EGFR* +++**

- Détectées surtout dans les ADK non mucineux, TTF1 +
- Facteur prédictif de réponse au TRT par TKI
- TKI : AMM pour les ADK métastatiques ou stade avancé (IIIB ou IV)

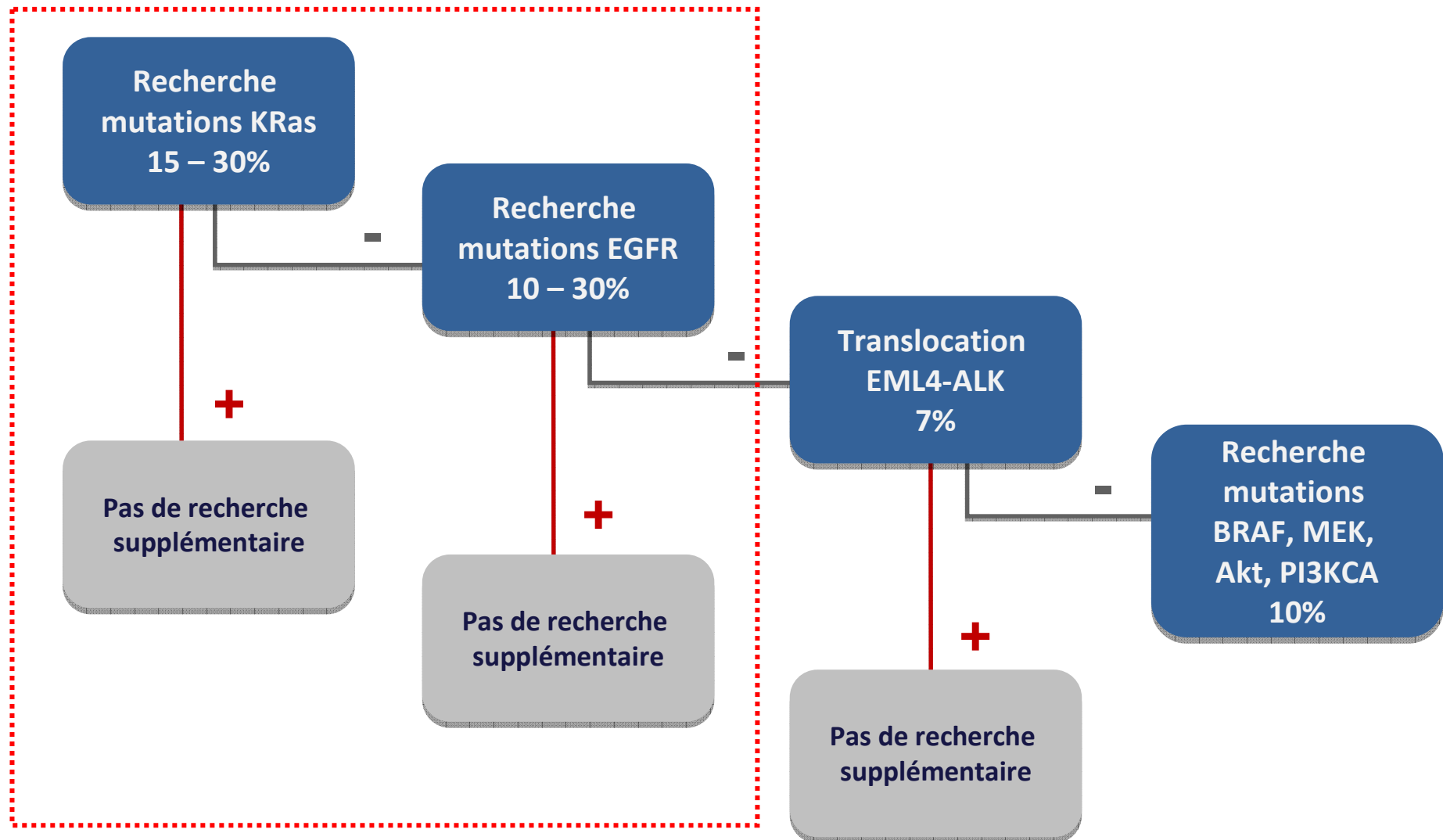
Donc recherche importante car cible la population qui aura une réponse thérapeutique

- **Mutations de *Kras* +++**

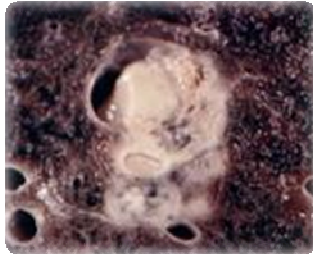
- Chez les patients fumeurs
- Dans 20 à 30 % des ADK plutôt non mucineux TTF1 –
- Prédiction de la résistance aux TKI

Quelles mutations rechercher ?

Ces mutations sont exclusives !!!



Au total : Analyse histomoléculaire



Tissu tumoral



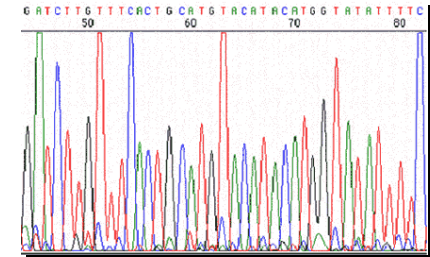
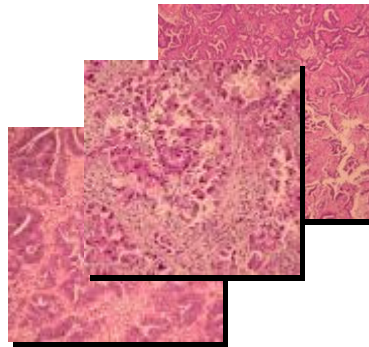
Laboratoire Anatomie Pathologique



Diagnostic morphologique



Profil mutationnel



Rapport final histomoléculaire



Traitement
individualisé
THERAPIE CIBLEE